

## DOXOKEBIR®

Doxorubicina Clorhidrato 10 mg.  
 Inyectable Liofilizado  
 Industria Argentina  
 Venta Bajo Receta Archivada

Cada frasco-ampolla contiene:  
 Doxorubicina Clorhidrato 10 mg.  
 Lactosa monohidrato 250 mg.

DOXOKEBIR®  
 Doxorubicina Clorhidrato 50 mg.  
 Inyectable Liofilizado  
 Industria Argentina  
 Venta Bajo Receta Archivada

Cada frasco-ampolla contiene:  
 Doxorubicina Clorhidrato 50 mg.  
 Lactosa Monohidrato 250 mg.

Acción terapéutica: Antineoplásico. ATC L01DB01.

### Indicaciones:

DOXOKEBIR® Inyectable liofilizado ha sido usado exitosamente para producir regresión en condiciones neoplásicas diseminadas tales como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda tumor de Wilms, neuroblastoma, sarcomas de hueso y tejido blando, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma transicional de células de vejiga, carcinoma tiroideo, enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno y carcinoma broncogénico en el que el tipo histológico de las células pequeñas es el más respondedor comparado con otros tipos de células.

### Propiedades:

Es un glucósido tipo antraciclina obteniendo de *Streptomyces peucetius*, es específico de la fase S del ciclo de división celular. Su actividad antineoplásica puede implicar unión al DNA al intercalarse entre los pares de bases e inhibición de la síntesis de DNA y RNA por desorden del molde e interferencia estérica. La Doxorubicina se distribuye rápidamente por todo el organismo, luego de administrarla por vía endovenosa. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Se une a los tejidos en gran proporción, se metaboliza en forma rápida (1 hora) en el hígado y produce un metabolito activo, el Adriamicinol. El metabolismo posterior también es hepático y la vida media es de aproximadamente 40 horas. Se elimina por vía biliar 50% inalterado y 23% como Adriamicinol, y por vía renal menos de 10% hasta la mitad como metabolitos.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

#### Posología:

La cuidadosa administración de Doxorubicina reducirá la chance de infiltración perivenosa (Ver precauciones) También puede disminuir la chance de reacciones locales como urticaria y eritema local.

En la administración intravenosa de Doxorubicina, puede ocurrir extravasación con o sin una sensación acompañante de calor y puntadas, incluso si hay retorno de sangre adecuado cuando se aspira con la aguja de infusión. Si ocurre cualquier signo o síntoma de extravasación, la inyección o infusión debe ser inmediatamente finalizada y reiniciada en otra vena. Si se sospecha extravasación, puede ser útil aplicar hielo en forma intermitente por 15 minutos g.i.d. durante 3 días. El beneficio de la administración local de drogas no ha sido claramente establecido. Dada la naturaleza progresiva de las reacciones a la extravasación, se recomienda una observación muy cuidadosa y consultas con cirujanos plásticos. Ampollado, ulceración y/o dolor persistente son indicaciones para cirugía de escisión amplia (wide excision surgery), seguida de injerto cutáneo de espesor parcial.

El esquema de dosificación usado más comúnmente, cuando se utiliza Doxorubicina como agente único es 60 a 75 mg/m<sup>2</sup> como inyección intravenosa única, administrada en intervalos de 21 días. La menor dosis debe ser administrada a pacientes con reservas de médula inadecuadas debida a edad avanzada, terapias previas, o infiltración neoplásica de médula. Doxorubicina ha sido usada concurrentemente con otros agentes quimioterápicos aprobados. Existe evidencia de que en algunos tipos de enfermedades neoplásicas, la quimioterapia combinada es superior a la terapia con un solo agente. Los riesgos y beneficios de ese tipo de terapia continúan siendo elucidados. Cuando se utiliza en combinación con otras drogas quimioterápicas, la dosis más comúnmente utilizada de Doxorubicina es entre 40 y 60 mg/m<sup>2</sup> administrados como una única inyección intravenosa cada 21 a 28 días.

La dosis de Doxorubicina debe ser reducida en caso de hiperbilirrubinemia como se detalla a continuación:

Concentración de bilirrubina en plasma (mg/dl)	Disminución de la dosis (%)
1,2 – 3,0	50
3,1 – 5,0	75

### PROCEDIMIENTO DE RECONSTITUCIÓN

Los viales de DOXOKEBIR® de 10 mg. y 50 mg. deben ser reconstituidos con 5 y 25 ml, respectivamente, de Solución de Cloruro de Sodio para inyección (0,9%), para lograr una concentración final de 2 mg/ml de Doxorubicina clorhidrato. Un volumen apropiado de aire debe ser removido del vial durante la reconstitución para evitar generar exceso de presión. No se recomienda el uso de agentes bacteriostáticos.

Luego de agregar el diluyente, debe agitarse el vial y permitir que el contenido se disuelva. La solución reconstituida es estable por 7 días a temperatura ambiente y bajo luz normal y 15 días bajo refrigeración (2 a 8 °C). Debe protegerse de ser expuesta a la luz solar. Descartar cualquier remanente de la solución de los viales monodosis de 10 y 50 mg.

Se recomienda que DOXOKEBIR® sea administrado lentamente en la tubuladura de una infusión

intravenosa de solución de Cloruro de Sodio para inyección o Solución de Dextrosa 5% para inyección, que está siendo aplicada. La tubuladura debe estar adosada a una aguja Butterfly® preferentemente en una vena grande. De ser posible, evitar las venas cerca de las articulaciones o en las extremidades que estén comprometidas con drenaje linfático o venoso. La velocidad de administración depende del tamaño de la vena y de la dosis. Sin embargo, la dosis debe ser administrada en no menos de 3 a 5 minutos. Un eritema local a lo largo de la vena así como enrojecimiento facial pueden ser indicativos de una administración muy rápida. Una sensación de quemazón puede ser indicativa de infiltración perivenosa y la infusión debe finalizarse inmediatamente y reiniciada en otra vena. Puede haber infiltración perivenosa sin dolor. Doxorubicina no debe ser mezclada con Heparina o Fluorouracilo dado que ha sido reportado que estas drogas son incompatibles al extremo de provocar aparición de un precipitado. Hasta no contar con datos de compatibilidad, no se recomienda mezclar Doxorubicina con otras drogas. Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para asegurar la ausencia de materia particulada, previo a la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

### MANIPULEO Y DESCARTE

Se han reportado reacciones de piel asociadas con Doxorubicina. La piel expuesta accidentalmente a la Doxorubicina debe ser enjuagada abundantemente con jabón y agua tibia, y si están involucrados los ojos, deben usarse técnicas de irrigación estándar, de inmediato.

Se recomienda el uso de gafas protectoras, guantes y guardapolvo protectores durante la preparación y administración de la droga.

Debe tenerse en cuenta procedimientos para manipuleo y descarte adecuado de drogas anti-cancerosas. Han sido publicadas varias guías sobre este tema ("Recommendaciones para el manejo seguro de Drogas Antineoplásicas parenterales/Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs", Publicación del NIH N°. 83-2621. Para la venta por el Superintendent of Documents, US Government Printing Office Washington, DC 20402.; "OSHA Guías prácticas para el personal que manipula Drogas citotóxicas (antineoplásicas) Work-Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (Antineoplastic) Drugs". Am J Hosp Pharm. 1986; 43:1193-1204.

No existe un consenso general de que todos los procedimientos recomendados en las guías nombradas sean necesarios o apropiados.

Las personas que se encuentran al cuidado de pacientes pediátricos que reciben Doxorubicina deben ser aconsejadas para tomar precauciones (como usar guantes de látex) para evitar el contacto con la orina de los pacientes y otros fluidos corporales por al menos 5 días luego de cada tratamiento.

### Contraindicaciones:

Los casos en los cuales los pacientes no debieran ser tratados con Doxorubicina intravenosa son: mielosupresión persistente o estomatitis severa debida a tratamientos previos con otros agentes antitumorales o con radioterapia. El tratamiento con Doxorubicina está contraindicado en pacientes que han recibido previamente tratamiento con las dosis acumulativas completas de Doxorubicina, Daunorubicina, Idarubicina, y/u otros antraciclínicos o antracénicos.

### Advertencias:

Debe prestarse atención especial a la cardiotoxicidad inducida por la Doxorubicina. Puede ocurrir toxicidad irreversible del miocardio, manifestada en su forma más severa por una falla cardíaca congestiva con compromiso de vida y potencialmente fatal, ya sea durante la terapia o meses, hasta años luego de finalizada la terapia. La posibilidad de desarrollar fallas en la función miocárdica, basado en un índice combinado de signos, síntomas y disminución en la fracción eyectada por el ventrículo izquierdo (LVEF) se estima en un 1 a 2% a una dosis total acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup> de Doxorubicina, en un 3 a 5% a una dosis total acumulada de 400 mg/m<sup>2</sup>, en un 5 a 8% a una dosis total acumulada de 450 mg/m<sup>2</sup> y en un 6 a 20% a una dosis total acumulada de 500 mg/m<sup>2</sup> administrada en un esquema de una inyección en bolo cada 3 semanas.

En un artículo retrospectivo realizado por Von Hoff et al, la probabilidad de desarrollar falla cardíaca congestiva según se reportó, fue 5/168 (3%) a una dosis acumulativa de 430 mg/m<sup>2</sup> de Doxorubicina, 8/110 (7%) a una dosis acumulativa de 575 mg/m<sup>2</sup> y 3/14 (21%) a una dosis acumulativa de 728 mg/m<sup>2</sup>. El índice acumulativo de CHF (falla cardíaca congestiva) fue 2,2 %.

En un estudio prospectivo de Doxorubicina en combinación con Ciclofosfamida, Fluorouracilo y/o Vincristina en pacientes con cáncer de mama o cáncer de pulmón a células pequeñas, el índice acumulativo de falla congestiva cardíaca fue de 5 a 6%. La probabilidad de CHF a varias dosis acumulativas de Doxorubicina fue de 1,5% a 300 mg/m<sup>2</sup>, 4,9% a 400 mg/m<sup>2</sup>, 7,7% a 450 mg/m<sup>2</sup> y 20,5% a 500 mg/m<sup>2</sup>. Puede haber cardiotoxicidad a menores dosis en pacientes con irradiación mediastinal previa, concurrente con terapia con Ciclofosfamida y edad avanzada. Los datos también sugieren que las enfermedades cardíacas preexistentes son un cofactor para aumentar el riesgo de cardiotoxicidad de la Doxorubicina. En esos casos, la toxicidad cardíaca puede ocurrir a dosis menores que las respectivas dosis acumulativas recomendadas de Doxorubicina. Algunos estudios sugieren que la administración concomitante de Doxorubicina y bloqueantes de la entrada de canales de calcio puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad de la Doxorubicina. La dosis total de Doxorubicina administrada a cada paciente debe tener en cuenta terapias previas o concomitantes con compuestos relacionados tales como Daunorubicina, Idarubicina y Mitoxantrona. Pueden aparecer cardiomiopatía y falla congestiva cardíaca varios meses o años después de la finalización de la terapia con Doxorubicina.

El riesgo de falla congestiva cardíaca y otras manifestaciones agudas de la cardiotoxicidad de la Doxorubicina en niños puede ser similar o más bajo que para los adultos. Los niños parecen tener un riesgo particular para desarrollar toxicidad cardíaca retardada en la que la cardiomiopatía inducida por la Doxorubicina impide el crecimiento del miocardio a medida que el niño madura, conduciendo así a un posible desarrollo de falla cardíaca congestiva durante la adultez temprana. Tanto como un 40% de los niños pueden tener disfunción cardíaca subclínica y entre 5 y 10% de los niños pueden desarrollar falla cardíaca congestiva en el seguimiento a largo plazo. Esta toxicidad tardía puede estar relacionada con la dosis de Doxorubicina. Cuanto mayor es el tiempo del seguimiento mayor es el incremento en el grado de detección. El tratamiento de la falla cardíaca congestiva inducida por Doxorubicina incluye el uso de diuréticos, diuréticos, reductores de la post carga como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (ACE), dieta baja en sodio y guardar cama. Esta terapia puede aliviar los síntomas y mejorar el estado funcional del paciente.

### Monitoreo de la función cardíaca

En pacientes adultos puede ocurrir toxicidad cardíaca severa de manera abrupta sin cambios previos en el ECG. La cardiomiopatía inducida por antraciclínicos se asocia habitualmente con cambios histopatológicos muy característicos en la biopsia endomiocárdica (biopsia EM), y con una disminución de la fracción eyectada por el ventrículo izquierdo (LVEF), determinada por angiografía de múltiples entradas con radionucleidos (MUGA scan) y/o ecocardiograma (ECHO) respecto de

valores basales pre tratamiento. Sin embargo, no se ha demostrado que el monitoreo de la fracción de eyección pueda predecir cuando un paciente en particular se está acercando a la dosis acumulativa máxima tolerada de Doxorubicina. La función cardíaca debe ser cuidadosamente monitoreada durante el tratamiento para minimizar el riesgo de toxicidad cardíaca. Se recomienda una evaluación cardíaca basal con ECG, LVEF y/o un ecocardiograma (ECHO) especialmente en pacientes que presentan factores de riesgo de toxicidad cardíaca aumentados (enfermedad cardíaca preexistente, irradiación del mediastino, o terapia concurrente con Ciclofosfámidas). Deben realizarse evaluaciones subsiguientes a una dosis acumulada de Doxorubicina de al menos 400 mg/m<sup>2</sup>, y periódicamente desde ese momento en adelante durante el curso de la terapia. Los niños presentan un riesgo mayor de desarrollar cardiotoxicidad retardada luego de la administración de Doxorubicina y por eso se recomienda un seguimiento en la evaluación cardíaca.

En adultos, una disminución del 10% en el LVEF a un valor más bajo que el límite menor o a un LVEF absoluto de 45%, o una disminución del 20% en el LVEF a cualquier nivel, es indicativa del deterioro de la función cardíaca. En niños, el deterioro de la función cardíaca durante o después de la finalización de la terapia con Doxorubicina es indicado por una caída en el acortamiento fraccional (FS) con un valor absoluto de  $\geq 10$  unidades percentilo o por debajo de 29%, y una caída en el LVEF de 10 unidades percentilo o un LVEF menor a 55%. En general, si los resultados de las pruebas indican un deterioro de la función cardíaca asociado a Doxorubicina, debe evaluarse cuidadosamente el beneficio de continuar con la terapia contra el riesgo de que se produzca un daño cardíaco irreversible.

Se han reportado arritmias (con compromiso de la vida) ocurridas durante o dentro de unas pocas horas después de la administración de Doxorubicina.

Hay una alta incidencia de depresión de médula ósea, principalmente de leucocitos, por lo que se requiere un cuidadoso monitoreo hematológico. Con el esquema de dosis recomendado, la leucopenia habitualmente es transiente, alcanzando su nadir entre los 10 y 14 días luego del tratamiento, recuperándose alrededor del día 21. Es esperable que durante el tratamiento con dosis apropiadas de Doxorubicina, los conteos de glóbulos blancos sean tan bajos como 1000/mm<sup>3</sup>. Los niveles de glóbulos rojos y plaquetas también deben monitorearse dado que también pueden disminuir. Si se presenta toxicidad hematológica puede ser necesario que se reduzca la dosis, se suspenda o se retrase la terapia con Doxorubicina. Una mielosupresión severa persistente puede resultar en una superinfección o hemorragia.

La Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerosas. Se han reportado exacerbación de cistitis hemorrágica inducida por Ciclofosfámidas y aumento de la hepatotoxicidad de la 6-Mercaptopurina. Se ha reportado un aumento de la toxicidad de miocardio, mucosas, piel e hígado inducidas por radiación, debida a la administración de Doxorubicina.

Dado que el metabolismo y la excreción de Doxorubicina ocurren predominantemente por la vía hepatobiliar, la toxicidad a las dosis recomendadas de Doxorubicina puede ser aumentada por falla hepática; por ello se recomienda una evaluación de la función hepática, utilizando pruebas convencionales de laboratorio como SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina y bilirrubina, previamente a la iniciación de la administración de Doxorubicina (ver DOSIS Y ADMINISTRACION).

Se ha asociado colitis necrotizante, manifestada por tiflitis (inflamación cecal), heces sanguinolentas e infecciones severas y a veces fatales, con una combinación de Doxorubicina administrada por bolo I.V. diariamente por tres días y Citarabina administrada por infusión continua durante siete o más días.

En la administración intravenosa de Doxorubicina, puede ocurrir extravasación con o sin sensación de quemazón y puntada acompañante, aun cuando se observe retorno de sangre al aspirar con la aguja de infusión (ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION). Si ocurre cualquier signo o sintoma de extravasación, la inyección o infusión debe ser finalizada inmediatamente y reiniciada en otra vena.

#### Embarazo Categoría D

No se ha establecido el uso seguro de Doxorubicina en el embarazo. La Doxorubicina es embriotóxica y teratogénica en ratas y embriotóxica y abortiva en conejos. No se cuenta con estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Si debe utilizarse Doxorubicina durante el embarazo, o si la paciente se embaraza durante la terapia, debe informarse a la paciente del daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para evitar el embarazo.

#### Precauciones

##### Generales

La Doxorubicina no es un agente antimicrobiano. La Doxorubicina produce náuseas y vómitos; por eso debe considerarse como profilaxis el uso de antieméticos antes de la administración de Doxorubicina.

#### Información para pacientes

DOXOKEBIR® imparte una coloración roja a la orina durante 1 o 2 días luego de la administración, y los pacientes deben ser advertidos sobre la aparición de este fenómeno durante la terapia.

#### Interacciones con drogas

##### Paclitaxel:

Dos estudios publicados reportan que la administración inicial de Paclitaxel en infusión por 24 horas seguido de Doxorubicina administrada por 48 horas, resultó en una disminución significativa del clearance de Doxorubicina con episodios más graves de neutropenia y estomatitis, que la secuencia reversa de administración.

##### Progesterona:

En un estudio publicado, se administró progesterona por vía i.v. a pacientes con procesos malignos avanzados (ECOG PS-2), a altas dosis (hasta 10gr por 24 horas) concomitantemente con una dosis fija de Doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) vía bolo. Se observó trombocitopenia y neutropenia inducida por Doxorubicina, aumentadas.

##### Verapamilo:

Un estudio de los efectos de Verapamilo en la toxicidad aguda de Doxorubicina en ratones, reveló mayores concentraciones en el pico inicial de Doxorubicina en el corazón con una mayor incidencia y severidad de los cambios degenerativos en el tejido cardíaco, resultando en una supervivencia menor.

**Ciclosporina:** el agregado de Ciclosporina a la Doxorubicina puede resultar en aumentos en el AUC tanto para Doxorubicina como para Doxorubicinol, posiblemente debido a una disminución en el Clearance de la droga tal cual y a una disminución en el metabolismo del Doxorubicinol. Reportes de la literatura sugieren que agregar ciclosporina a la Doxorubicina resulta en una toxicidad hematológica más prolongada y profunda que la Doxorubicina sola. También se han descrito coma y convulsiones.

**Otras interacciones:** en la literatura también se han descrito las siguientes interacciones: el Fenobarbital aumenta la eliminación de la Doxorubicina, los niveles de Fenitoína pueden ser disminuidos por Doxorubicina, Estreptozocina puede inhibir al metabolismo hepático de Doxorubicina, y la administración de vacunas con organismos vivos a pacientes inmunosuprimidos, incluyendo aquellos recibidos quimioterapia citotóxica, pueden ser muy peligrosos. Presenta sensibilidad cruzada aparente con Lincomicina.

Ha demostrado ser carcinogénica en animales y puede estar asociada con un aumento del riesgo de desarrollo de carcinomas secundarios en humanos. Los pacientes sometidos a tratamiento con esta droga pueden padecer de amenorrea o azoospermia, debido a la supresión gonadal. Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y la duración de la terapia y pueden ser irreversibles.

#### Pruebas de laboratorio:

El tratamiento con Doxorubicina requiere observación del paciente y un monitoreo periódico de los conteos completos de sangre, pruebas de función hepática y LVEF (ver ADVERTENCIAS). Como en el caso de otras drogas citotóxicas, Doxorubicina puede inducir "síndrome de lisis de tumor" e hiperuricemia en pacientes con tumores de crecimiento rápido. Medidas farmacológicas y de soporte apropiadas pueden prevenir o aliviar estas complicaciones.

#### Embarazo y Lactancia:

Se recomienda evitar su uso durante el primer trimestre de embarazo ya que ha demostrado ser teratogénica en animales y además, el feto puede padecer los efectos mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos. Al no existir pruebas concluyentes se recomienda no usar en mujeres embarazadas a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto. No se recomienda durante la lactancia debido a los riesgos para el niño (efectos adversos, mutagenicidad, carcinogenicidad), a pesar que se desconoce si la droga se excreta en la leche materna.

#### Uso en pacientes pediátricos y geriátricos:

Los niños y los ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de esta droga. Debido al efecto depresor de la médula ósea se observa un aumento en la incidencia de infecciones microbianas, retraso en la cicatrización y hemorragia gingival.

#### Reacciones Adversas:

Las toxicidades que limitan la dosis de la terapia con mielosupresión y cardiotoxicidad. Otras reacciones reportadas son: Cardiotoxicidad (ver la sección de ADVERTENCIAS).

#### Cutáneas:

En muchos casos ocurre alopecia completa reversible.

En algunos pocos casos se ha reportado hiperpigmentación de las cutículas y pliegues dérmicos, especialmente en niños, y onicolisis. Ha ocurrido una reparación de las reacciones de piel debidas a radioterapia previa con la administración de Doxorubicina.

#### Gastrointestinales:

Vómitos y náuseas agudas ocurren frecuentemente y pueden ser severos. Esto puede ser aliviado con terapia antiemética. Puede ocurrir mucositis (estomatitis y esofagitis) entre los 5 y 10 días posteriores a la administración. El efecto puede ser severo conduciendo a ulceraciones y representa un sitio de origen para infecciones severas. El régimen de dosis que consiste en la administración de Doxorubicina durante 3 días seguidos resulta en una mayor incidencia y severidad de la mucositis. Ulceración y necrosis del colon, especialmente el ciego, pueden ocurrir conduciendo a sangrado o severas infecciones que pueden ser fatales. Esta reacción se ha reportado en pacientes con leucemia no linfocítica tratada con el esquema de Doxorubicina de 3 días combinado con Citarabina.

Se han reportado ocasionalmente, anorexia y diarrea.

#### Vascular:

Se ha reportado fleboesclerosis especialmente cuando se utilizan pequeñas venas o una sola vena para administraciones repetidas. Puede aparecer rubor facial si la inyección se administra muy rápidamente.

#### Local:

Pueden ocurrir celulitis severa, vesiculación y necrosis tisular si ocurre extravasación de Doxorubicina durante la administración. Se ha reportado eritema local a lo largo de la vena proximal al sitio de inyección (ver DOSAJE Y ADMINISTRACION).

#### Hematológicas:

La ocurrencia de leucemia mieloide aguda secundaria con o sin una fase preleucémica, ha sido reportada con muy poca frecuencia en pacientes tratados concurrentemente con Doxorubicina en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN. Casos como esos pueden tener un período de latencia corto (1-3 años).

#### Hipersensibilidad:

Se han reportado ocasionalmente fiebre, urticaria y escalofríos. Puede ocurrir anafilaxia. Se ha reportado un caso de aparente sensibilidad cruzada con la Lincomicina.

#### Otros:

Ocurren raramente conjuntivitis y lagrimeo.

#### Precauciones especiales para Manipulación y Eliminación de este Medicamento:

Como todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones para su preparación, manipulación y eliminación segura. Si bien no existe consenso general sobre los procedimientos a seguir, se recomienda:

\*- Solamente el personal entrenado debe manipular esta clase de medicamento. Esta operación debe excluir mujeres embarazadas. Deberá ser administrado bajo supervisión de un médico calificado con experiencia en la utilización de quimioterapia antineoplásica.

\*- La manipulación y reconstitución de producto deben ser realizadas en un área especialmente designada. La superficie de trabajo debe estar cubierta con papel absorbente laminado sobre plástico descartable. Se requiere tomar las debidas precauciones en su utilización, indispensables para todo agente citotóxico.

\*- Todo el material no utilizado que haya estado en contacto con drogas citotóxicas, debe ser separado puestos en bolsas de polietileno con doble sello e incinerados a 1000°C o más. Los desechos deben recibir un tratamiento similar.

#### Sobredosificación:

La sobredosis aguda con Doxorubicina puede aumentar el efecto tóxico de mucositis, leucopenia y trombocitopenia. El tratamiento de la sobredosis aguda consiste en el tratamiento de los pacientes severamente mielosuprimidos, mediante hospitalización agentes antimicrobianos, transfusión de plaquetas y tratamiento sintomático de la mucositis. Puede considerarse el uso de factor de crecimiento hematopoyético (G-CSF, GM-CSF).

La dosificación acumulativa de Doxorubicina aumenta el riesgo de cardiomiopatía y de la resultante falla cardíaca congestiva (ver ADVERTENCIAS). El tratamiento consiste en un vigoroso manejo de la falla cardíaca congestiva con preparaciones de digitálicos, diuréticos y reductores de la post carga como los inhibidores de la ACE.

#### Ante la eventualidad de un Sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

#### Conservación:

Conservar este medicamento a temperatura ambiente (entre 15°C y 30 °C) y humedad ambiente, en su envase original. Proteger de la luz y del calor.

Una vez reconstituido, el producto es estable durante 7 días a temperatura ambiente y durante 14 días conservado entre 2° y 8°C.

#### Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

#### MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 50.403

Directora técnica: Lorena Durante – Farmacéutica.

Laboratorios Aspen S.A.

Dirección: Remedios 3439/43, CABA

Elaborado en:

- Nazarre 3446/54 - CABA

- Panamá 2121, Martínez, Bs. As.